EISENMANGELANÄMIE UND AZIDOSE BEI FRÜHGEBORENEN UND REIFEN FERKELN

Ingrid Brünstler

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0019

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

IM DR. VON HAUNER'SCHEN KINDERSPITAL

DIREKTOR: PROF. DR. K. BETKE

EISENMANGELANÄMIE UND AZIDOSE BEI FRÜHGEBORENEN UND REIFEN FERKELN

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORGELEGT VON

INGRID BRÜNSTLER

MÜNCHEN

1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Linderkamp

Mitberichterstatter: Prof. K. Betke

Dekan: Prof. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.1.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS SEITE

1. EINLEITUNG 1

2. VERSUCHSTIERE 3

3. METHODIK 4
3.1. 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration 4
3.2. Hämoglobinkonzentration 6
3.3. Erythrozytenzahl 6
3.4. Hämatokrit 6
3.5. Blutgase 6
3.6. Erythrozytenmasse- und -indices 7
3.7. Retikulozyten 7
3.8. Blutvolumen 8
3.9. Statistische Auswertung 9

4. ERGEBNISSE 11
4.1. Reife Tiere ohne Eisengabe 11
4.2. Reife Tiere mit Eisengabe 12
4.3. Frühgeborene Ferkel ohne Eisengabe 13
4.4. Frühgeborene Ferkel mit Eisengabe 14
4.5. Korrelationen 15

5. DISKUSSION 19
5.1. Hämoglobin 19
5.2. Azidose 22
5.3. 2,3-Diphosphoglycerat 31

6. ZUSAMMENFASSUNG 36

7. TABELLE 2 38

8. LITERATUR 40

1. EINLEITUNG

Nach der Geburt ändern sich bei verschiedenen Säugetieren und dem Menschen fast alle physiologischen und funktionellen Größen des Blutes in strenger zeitlicher Reihenfolge (Betke 1958,1959, Riegel 1962, Riegel und Versmold 1978). So kommt es zur Abnahme der Hämoglobinkonzentration und damit der Sauerstoffkapazität, der Zahl, dem Volumen und der Hämoglobinbeladung der Erythrozyten und nachfolgend zu einer Zunahme auf Erwachsenenwerte. Die Abnahme der Sauerstoffkapazität in der postnatalen Zeit führt jedoch nicht zu einer Abnahme der Sauerstoffentladungskapazität, da gleichzeitig durch den Anstieg der intraerythrozytären 2,3 Diphosphoglyzerat-Konzentration (2,3-DPG) die Sauerstoffaffinität abnimmt. Die Verminderung der Sauerstoffaffinität entsteht beim Menschen und anderen Säugern dadurch, daß fetales Hämoglobin durch adultes Hämoglobin ersetzt wird, wobei die Bindung von 2,3-DPG an HbA stärker ist.

Ferkel besitzen kein HbF (Kleihauer und Tautz 1972) vermindern aber wie andere Säuger die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins durch Zunahme des 2,3-DPG (Duhm und Kim 1973).

Beim menschlichen Säugling kommt es während der ersten sechs Lebenswochen nicht nur zur Abnahme der Hämoglobinkonzentration ("Trimenonreduktion") sondern wegen des relativ langsamen Wachstums auch zur Abnahme der totalen zirkulierenden Hämoglobinmasse (Linderkamp et al. 1974). Rasch wachsende Säuger, wie z.B. Ferkel, die ihr Körpergewicht in einer Woche verdoppeln, entwickeln bereits bei konstant bleibender absoluter Erythrozytenmasse in kurzer Zeit eine schwere Anämie. Eine solche wachstumsbedingte Anämie entsteht regelmäßig wenn Ferkel in Ställen gehalten werden und kein Eisen erhalten (Furugouri et al. 1968, Roth 1976).

Die für das Wachstum unzureichenden Eisenspeicher begünstigen bei menschlichen Frühgeborenen in gleicher Weise die Entstehung einer Eisenmangelanämie (Betke 1958). Frühgeborene entwickeln nicht selten im Alter von etwa 1-4 Wochen eine metabolische Azidose, die sogenannte Spätazidose. Die Ursache ist nicht sicher bekannt, diskutiert werden hoher Säurenanfall durch eiweißreiche Ernährung und mangelhafte Säurenelimination durch die Nieren (Edelmann und Spitzer 1976). Denkbar wäre auch, daß die Azidose durch Gebwebshypoxie infolge ausgeprägter Eisenmangelanämie mitverursacht wird.

Das Anliegen dieser Arbeit war, bei reifen und unreifen Ferkeln mit und ohne Eisen-Therapie während der ersten beiden Lebenswochen Säuren-Basen-Parameter, Blutgase, Erythrozytenparameter, 2,3-DPG-Konzentration, Blutvolumen und Hämoglobinmasse zu verfolgen. Insbesondere sollte untersucht werden, ob die zu erwartende schwere Anämie infolge fehlender Eisensubstitution eine Azidose verursacht und sich auf die 2,3-DPG-Konzentration und andere Sauerstoff-Transport-Parameter auswirkt.

2. VERSUCHSTIERE

Die Untersuchungen wurden in der gynäkologischen Tierklinik der Universität München durchgeführt.
Bei den Versuchstieren handelte es sich um neugeborene Ferkel der Deutschen Landrasse.
Gesunde Erstlingssauen wurden ca. 1 Woche vor dem Abferkeln in Einzelboxen aufgestellt, wo auch die Geburt erfolgte. Die Ferkel wurden unmittelbar nach der Abnabelung von der Sau getrennt und für die Dauer der ersten Untersuchungen unter Infrarotstrahlern gehalten. Danach kamen die Tiere zum Säugen zum Muttertier zurück und verblieben während der Untersuchungsperiode bei ihr.

Insgesamt wurden 136 Tiere aus 22 Würfen untersucht. In der Regel wurden die Tiere innerhalb der ersten beiden Lebenswochen mehrfach untersucht. 83 Tiere wurden nach einer normalen Gestationszeit von 115 Tagen geboren. Bei drei Muttertieren wurde die Geburt durch Ovarektomie 8 Tage vor dem Termin eingeleitet. Die Geburt von insgesamt 27 Frühgeborenen erfolgte 2 Tage später, also 6 Tage vor dem Termin.
38 reife und 12 frühgeborene Tiere wurden mit Eisen behandelt, das sie in Form von Eisen-Dextran am 4. und 10. Tag in einer Dosis von jeweils 100 mg i.m. erhielten.

3. METHODIK

Das Blut wurde ohne Stauung aus der vena cava cranialis entnommen. Das Volumen der Blutproben, in denen jeweils alle Bestimmungen durchgeführt wurden, betrug 0,5 ml. Die Gerinnung wurde durch Zusatz von Spuren von Heparin gehemmt.

3.1. Bestimmung der 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)-Konzentration in Erythrozyten

Die Konzentration des 2,3-DPG wurde enzymatisch bestimmt. 2,3-DPG ist ein Cofaktor der Phosphoglyceratmutase (PGM). Bei niedriger Konzentration zeigt die PGM-Aktivität eine lineare Abhängigkeit vom 2,3-DPG. Es kann daher die Messung der PGM-Aktivität, bezogen auf eine Standardeichkurve (Abb. 1), zur Bestimmung der 2,3-DPG-Konzentration verwendet werden. Bei der PGM-Messung (Bücher et al. 1964) wird das Reaktionsprodukt 2-Phosphoglycerat in Pyruvat überführt, welches in der Indikatorreaktion unter Verbrauch von NADH in L-Laktat reduziert wurde.

Meßreaktion:

D-3-Phosphoglycerat $\xrightarrow{\text{2,3-Diphosphoglycerat}}$ D-2-Phosphoglycerat

Hilfsreaktion a:

D-2-Phosphoglycerat $\xrightarrow[Mg^{++}]{\text{Enolase}}$ Phosphoenolpyruvat + H_2O

Hilfsreaktion b:

Phosphoenolpyruvat + ADP $\xrightarrow[Mg^{++},\ K^{+}]{\text{Pyruvat-Kinase}}$ Pyruvat + ATP

Indikatorreaktion :

Pyruvat + NADH + H^{+} $\xrightarrow{\text{Laktat-Dehydrogenase}}$ L-Laktat + NAD^{+}

Testzusammensetzung:

TRAP	50	mM
KCL	20	mM
$MgSO_4$	20	mM
NADH	0,2	mM
ADP	1	mM
D-3-Phosphoglycerat	7	mM
Enolase	40	BE/ml Testvolumen
Pyruvat-Kinase	80	BE/ml Testvolumen
Laktat-Dehydrogenase	120	BE/ml Testvolumen

pH= 7,4; t= 25° C.

Start mit 2,3-DPG (0,005 mM), bzw. einem 1:50 verdünnten Hämolysat.

Das Hämolysat wurde durch Einbringen von 20 µl Vollblut in 980 µl aqua destillata hergestellt und bis zur Messung tiefgefroren aufbewahrt.

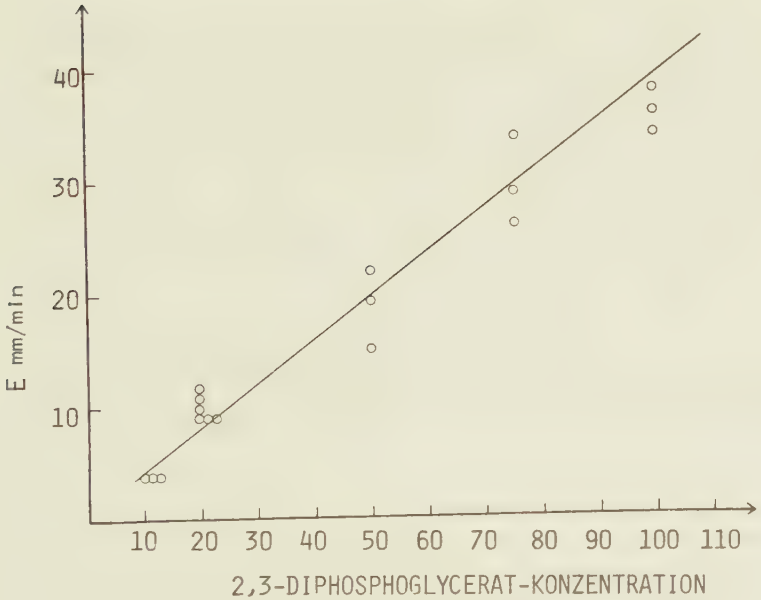


Abb. 1: Standardeichkurve des 2,3-Diphosphoglycerats

3.2. Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration wurde nach der Hämoglobincyanidmethode (Betke et al. 1964) mit dem Coulter Counter *) bestimmt (Dawes und Park 1970). Bei diesem Verfahren wird das Hämoglobin in Cyanmethämoglobin umgewandelt, das bei einer Wellenlänge von 540 nm photometrisch gemessen wird.

3.3. Erythrozytenzahl

Die Erythrozytenzählung erfolgte mit dem Coulter Counter (Müller-Prasuhn 1970). Das Prinzip des Geräts beruht darauf, daß durch eine Kapillaröffnung tretende Erythrozyten den elektrischen (Ohm'schen) Widerstand zwischen 2 Elektroden erhöhen.

3.4. Hämatokrit

Die Hämatokritbestimmung wurde mit einer Mikrohämatokritzentrifuge **) durchgeführt, die eine Umdrehungszahl von 12 000 pro Minute und eine Beschleunigung von 12 000 g erreicht. Die Zentrifugationszeit betrug 10 Minuten. Der Hämatokrit wurde mit dem Faktor 0,97 korrigiert, der das in der Erythrozytensäule verbleibende "trapped plasma" berücksichtigt (Linderkamp et al. 1981).

3.5. Blutgase

Blutgase und pH wurden mit einem Blutgaskombianalysator***
(Wilhelm 1975), der Sauerstoffgehalt mit dem Lex-O_2-Con*****
bestimmt.

* Fa. Coulter Counter Electronics, Ltd., Dunstable, England
** Hawskley, Ltd., London, England
*** Eschweiler, Lübeck
***** Lexington Instruments Corp. Walthan, Mass., USA

3.6. Erythrozytenmasse und -indices

Mittlerer Hämoglobingehalt (MCH), Hämoglobinkonzentration (MCHC) und Volumen der Erythrozyten (MCV) wurden nach folgenden Formeln berechnet (Wintrobe 1967):

$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{Ery } (10^6/\mu\text{l})}$$

$$\text{MCHC (g/dl)} = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 100}{\text{Hkt (ml/dl)}}$$

$$\text{MCV (fl)} = \frac{\text{Hkt (ml/dl)} \times 10}{\text{Ery } (10^6/\mu\text{l})}$$

3.7. Retikulozyten

Die Retikulozyten wurden nach Färbung mit Brillantkresylblau gezählt. Sie werden bei diesem Verfahren durch Blaufärbung der Substantia granulofilamentosa identifizierbar. Die Brillantkresylblaulösung wurde mit Blut im Verhältnis 1:1 in einer Leukozytenpipette aufgezogen, der Inhalt in einem Paraffinschälchen mit einem dünnen Glasstab gemischt und ca. 20 Minuten in eine feuchte Kammer gestellt. Anschließend wurden Ausstriche auf entfetteten Objektträgern angefertigt und 20 Minuten lang an der Luft getrocknet. Ausgezählt wurde auf jeweils 1000 Erythrozyten mit einer Okularblende nach Ehrlich unter Ölimmersion.

3.8. Bestimmung des Blutvolumens

Die Blutvolumenbestimmung erfolgte durch intravenöse Gabe von 0,1 µCi ^{125}Jod-Humanalbumin* pro kg Körpergewicht (Linderkamp et al. 1977 a,b). Die Methode beruht auf dem Verdünnungsprinzip, d.h. der Indikator wird in Abhängigkeit vom Verteilungsvolumen verdünnt. Da die injizierte Indikatormenge (Q) bekannt ist und die Indikatorkonzentration im Verteilungsraum (C) gemessen wird, läßt sich der Verteilungsraum (V) nach folgender Formel berechnen:

$$V = \frac{Q}{C}$$

Das verwendete ^{125}Jod-Humanalbumin weist in 1 ml steriler, isontonischer Lösung etwa 5 µCi Aktivität auf. Die Schilddrüse wurde durch Gabe von 0,1 ml Endojodin^{R} (11,8 mg Jod) blockiert.
Der Indikator wurde über ein Perfusionsbesteck in eine Ohr- oder Milchleistenvene injiziert. Nachgespült wurde mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung. 5 Minuten nach der Injektion des Indikators wurde eine Blutprobe von etwa 0,5 ml aus der vena cranialis bzw. der Nabelvene entnommen.

0,05 ml Blut und Indikatorlösung wurden mit einer Mikropipette** aufgezogen, in 0,5 ml aqua dest. verdünnt und in einem Szintillationsbohrlochzähler*** gezählt. Die Hämolyse der Erythrozyten in aqua dest. führt zu gleichmäßiger Verteilung des markierten Albumins in der zu zählenden Probe. Alle Proben wurden 3 mal 10 Minuten gezählt, der Mittelwert als Ergebnis verwendet.

Nach Subtraktion des "Leerwertes" (Hintergrundstrahlung)

* Fa. Squibb & Sons, Inc., New Brunswick, USA
** Dade^{R}, Devision American Hospital Supply Co. Miami/Fl. 33152 USA
*** Fa. Frieseke & Höpfner, Erlangen

wurde das Blutvolumen nach folgender Formel berechnet:

$$BV\ (ml) = \frac{^{125}J\ (Injizierte\ Imp./10\ min)}{^{125}J\ (Imp./min./ml\ Blut)}$$

Der berechnete Wert wird in der Annahme eines Verhältnisses des Körper- zum venösen Hämatokrit von 0,84 (Linderkamp et al. 1981) korrigiert:

$$BV_{corr.} = \frac{BV_{gemessen} \times (1-Hkt.)}{1-Hkt. \times 0,84}$$

Das Plasmavolumen (PV), die Erythrozytenmasse (RCM) und Hämoglobinmasse (Hb Masse) ergeben sich aus folgenden Formeln:

$$RCM = BV \times 0,84 \times Hkt. \qquad PV = BV - RCM$$

$$Hb\ Masse = BV \times 0,84 \times Hb/100$$

3.9. Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden nach Documenta Geigy (1969) durchgeführt.
Berechnet wurden Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der hämatologischen Daten verschiedener Tiergruppen differenziert nach Altersstufen.
Statistische Vergleiche von Mittelwerten erfolgten nach Prüfung von Normalverteilung und der Gleichheit der Varianzen (F-Test) mit Hilfe des t-Testes.
Regressionsgleichungen wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet.

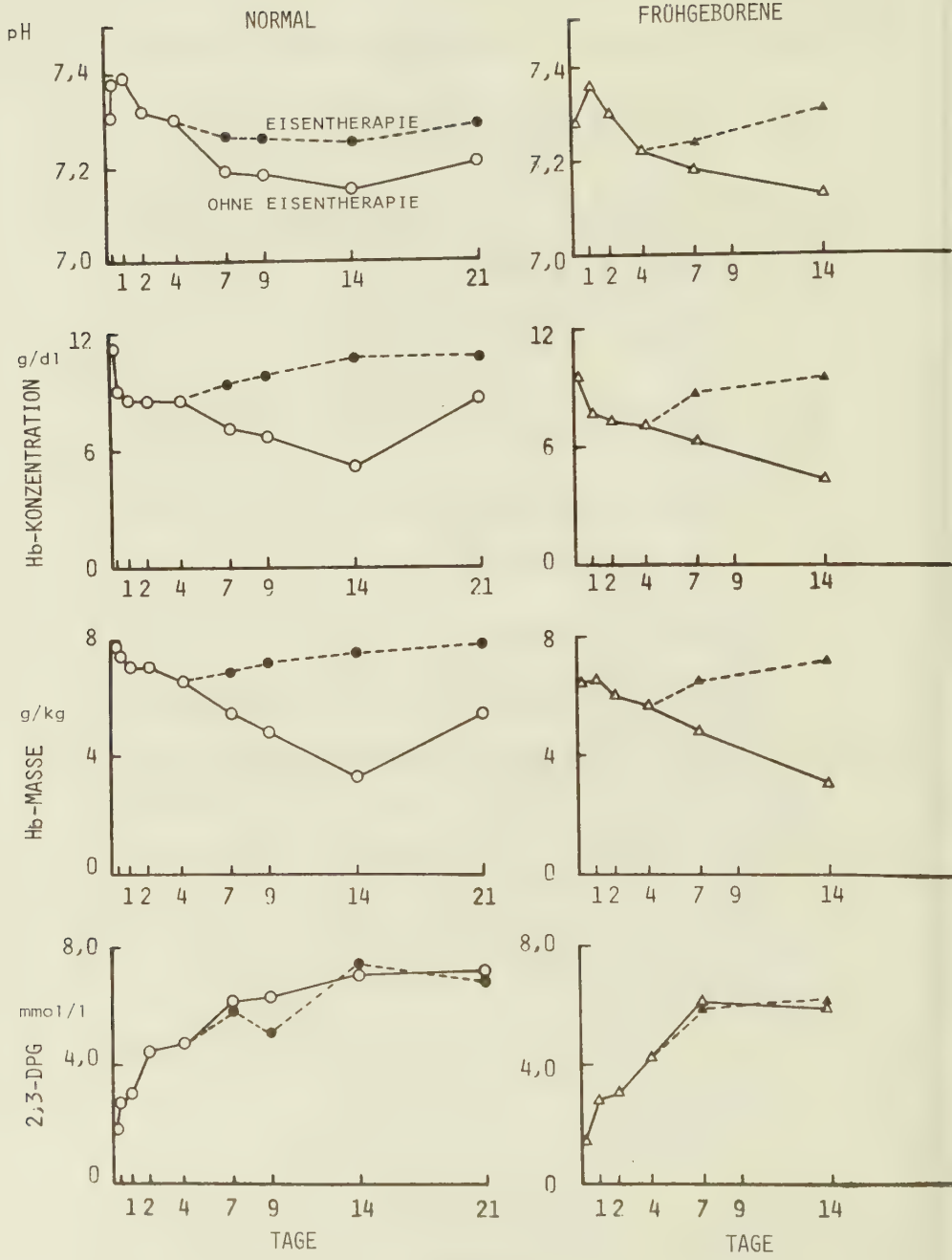


Abb. 2: Altersabhängiger Verlauf der untersuchten Parameter reifer und frühgeborener Ferkel

4. ERGEBNISSE

4.1. Reife Tiere ohne Eisengabe

Der altersabhängige Verlauf der untersuchten Parameter geht aus Tabelle 2 und Abb. 2 hervor. Unmittelbar nach der Geburt lag die Hämoglobinkonzentration der Tiere relativ hoch, fiel in wenigen Stunden von 11,2 auf 9 g%, und nahm bis zum 14. Tag auf 5,1 g% ab. In der folgenden Woche stieg die Hämoglobinkonzentration wieder auf 8,8 g% an.

Der Hämatokrit verlief weitgehend parallel zur Hämoglobinkonzentration. Die Erythrozytenzahl nahm in den beiden ersten Lebenswochen weniger stark ab.

Der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) änderte sich während der ersten 4 Lebenstage kaum, ging aber bis zum Alter von 9 Tagen signifikant zurück. Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) verhielt sich in seinem Verlauf ähnlich dem MCH, erreichte seinen Tiefstpunkt von 53,0 fl jedoch erst mit 14 Tagen, und stieg in der dritten Lebenswoche auf 59,5 fl an.

Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration unterlag in den ersten drei Lebenswochen nur geringen Schwankungen.

Die Retikulozyten stiegen in den ersten 4 Lebenstagen von 4,6 % auf 11,2 % und bis zum Ende der 3. Lebenswoche weiter auf 15,4 % an.

Die intraerythrozytäre 2,3-DPG-Konzentration nahm kontinuierlich von 1,85 mmol/l bei der Geburt auf 6,96 mmol/l im Alter von 2 Wochen zu.

Das Plasmavolumen stieg in den ersten Lebensstunden von 58,6 auf 73,3 ml/kg an, blieb in den folgenden Tagen in diesem Bereich, um anschließend wieder auf den Ausgangswert zurückzugehen. Die Erythrozytenmasse und Hämoglobinmasse nahmen in den ersten 14 Tagen um mehr als 50 % ab und stiegen in der dritten Woche wieder an.

Der pH war eine Stunde nach der Geburt auf 7,30 erniedrigt, der pCO_2 auf 49 Torr erhöht, der Basenüberschuß mit -2,5 mmol/l im Normalbereich. Im Alter von 8 und 24 Stunden lagen alle Säuren-Basen-Parameter im Normbereich. In den folgenden beiden Wochen lag der mittlere pCO_2 stets zwischen 45-50 Torr. Der pH nahm in dieser Zeit kontinuierlich auf 7,15, der Basenüberschuß auf -13,4 mmol/l und das aktuelle Bicarbonat auf 14,1 mmol/l ab.

4.2. Reife Tiere mit Eisentherapie

Erythrozytenparameter, 2,3-DPG und intravaskuläre Volumina der Tiere, die im Alter von 3 Tagen 100 mg Eisen erhielten, unterschieden sich mit 4 Tagen nicht wesentlich von denen der unbehandelten Tiere. MCHC, Retikulozyten sowie 2,3-DPG verhielten sich auch im weiteren Verlauf wie bei den unbehandelten Tieren. Die anderen Erythrozytenparameter, Erythrozyten- und Hämoglobinmasse waren am siebten Lebenstag deutlich angestiegen und lagen bis zur dritten Woche signifikant ($p < 0,05$) über den Werten der unbehandelten Tiere. Plasma- und Blutvolumen der beiden Gruppen unterschieden sich dagegen nicht wesentlich. Der pH lag von 7 - 14 Tagen bei 7,25, der Basenüberschuß bei 5 mmol/l das aktuelle Bicarbonat bei 20 mmol/l, also deutlich höher als bei den nicht behandelten Tieren.

4.3. Frühgeborene Ferkel ohne Eisentherapie

Die 6 Tage vor dem Termin geborenen Ferkel zeigten post partum deutlich verminderte Hämoglobinkonzentrationen, Erythrozytenzahlen und Hämatokritwerte gegenüber den ausgetragenen Ferkeln. Erythrozytenmasse und Hämoglobinmasse waren ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) vermindert.
In den folgenden 24 Stunden stieg ähnlich wie bei den ausgetragenen Ferkeln das Plasmavolumen an. Entsprechend nahmen die Hämoglobinkonzentration und der Hämatokrit ab, während die Erythrozytenmasse gleich blieb.
In den folgenden beiden Wochen ging der Hämatokrit erheblich zurück, Plasma- und Blutvolumen nahmen allmählich ab. Die relative Erythrozyten- und Hämoglobinmasse gingen ähnlich wie bei den reifen Tieren um ca. 50 % zurück.
Diese Tiere entwickelten wie die reifen unbehandelten Ferkel eine metabolische Azidose mit einem pH von 7,12, einem Basenüberschuß von -13,8 mmol/l, und einem aktuellen Bicarbonat von 13,1 mmol/l im Alter von 14 Tagen.
Das 2,3-DPG verhielt sich wie bei den reifen Tieren.

4.4. Frühgeborene Tiere mit Eisentherapie

Bei diesen Tieren nahmen die Hämoglobinkonzentration, die Erythrozytenzahlen und der Hämatokrit wie bei den ausgetragenen Ferkeln während der ersten beiden Wochen zu.
Plasma- und Blutvolumen verringerten sich allmählich; Erythrozyten- und Hämoglobinmasse stiegen kontinuierlich an.
Die Retikulozyten nahmen rascher als bei den unbehandelten Tieren zu und erreichten im Alter von 14 Tagen die Werte der reifen behandelten Tiere.
In dieser Gruppe lag der pH im Alter von 14 Tagen um 7,25, der Basenüberschuß um -6 mmol/l und das aktuelle Bicarbonat bei 21 mmol/l, d.h. im Bereich der Werte der reifen substituierten Tiere.
Der Verlauf des 2,3-DPG unterschied sich nicht von dem der unbehandelten Tiere.

4.5. Korrelation von Parametern

Der altersabhängige Verlauf der untersuchten Parameter eisenbehandelter und nicht behandelter Tiere zeigte besonders große Unterschiede im Alter von 14 Tagen. Deshalb wurden für die Tiere diesen Alters Regressionen einiger Parameter berechnet.

Signifikante Beziehungen wurden zwischen pH und Hämoglobinkonzentration sowie pH und Hämoglobinmasse gefunden (Abb. 3): Der pH nahm bei den reifen wie frühgeborenen Tieren mit sinkender Hämoblobinkonzentration und Hämoglobinmasse ab. Der Korrelationskoeffizient der Regression pH - Hämoglobinmasse ist höher als der der Beziehung pH - Hämoglobinkonzentration.
Ähnliche Beziehungen wie die der Einzelwerte entstehen, wenn die Mittelwerte der einzelnen Tage von pH und Hämoglobinkonzentration bzw. Hämoglobinmasse gegeneinander aufgetragen werden (Abb. 4).

Keine signifikanten Korrelationen fanden sich zwischen 2,3-DPG und Hämoglobinkonzentration, 2,3-DPG und Hämoglobinmasse, 2,3-DPG und pH oder anderen Säuren-Basen-Parametern sowie zwischen pH und Blutvolumen.

Abbildung 5 zeigt die Beziehung des venösen Sauerstoffpartialdrucks (pO_{2v}) und der arterio-venösen Sauerstoff-Differenz zur Hämoglobinmasse.

Zwischen dem pO_{2v} und der Hämoglobinmasse bestand keine Beziehung ($r=0,03$). Die $AVDO_2$ nahm dagegen mit der Hämoglobinmasse signifikant zu ($r=0,80$).

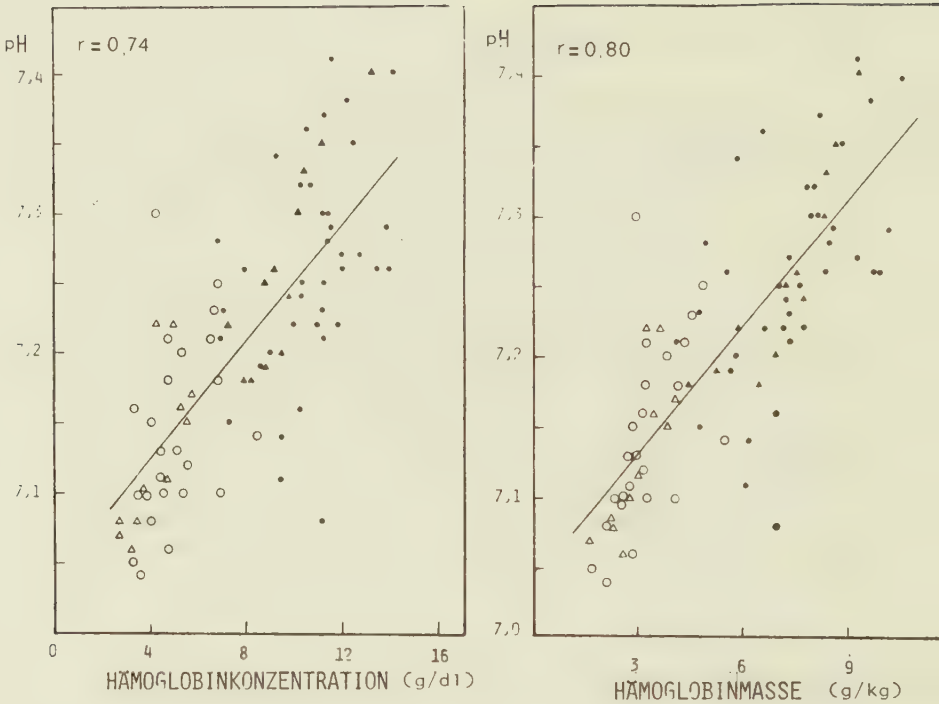


Abb. 3: Beziehung des pH zur Hämoglobinkonzentration und Hämoglobinmasse der 14 Tage alten Tiere.
Offene Symbole: keine Eisentherapie
Geschlossene Symbole: Eisentherapie
Kreise: reife Tiere; Dreiecke: frühgeborene Tiere

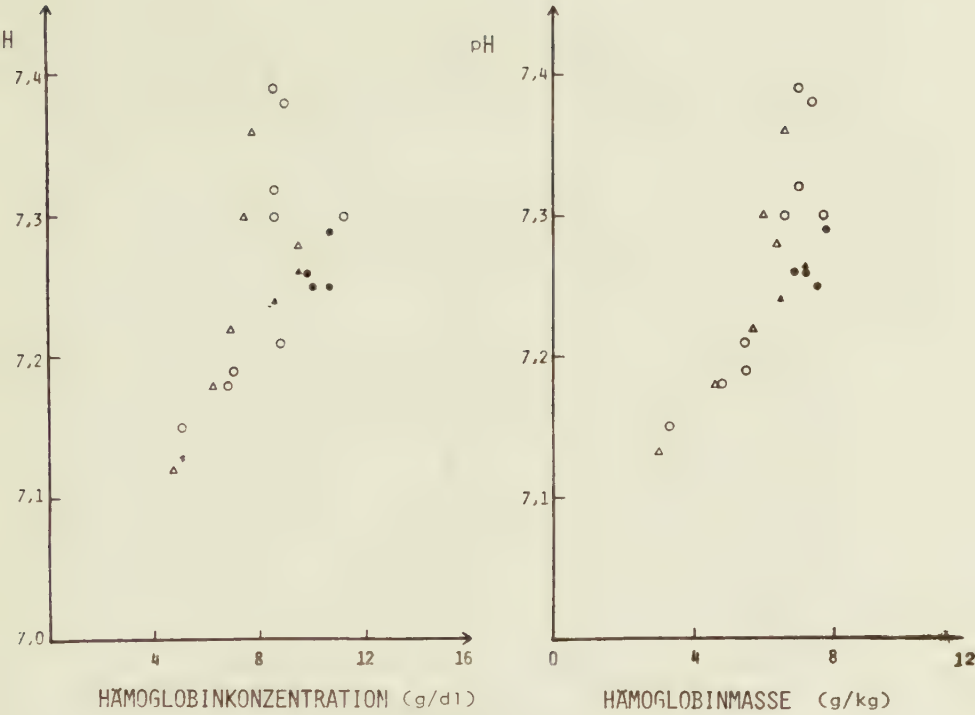


Abb. 4: Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen (Tabelle 2): pH aufgetragen gegen Hämoglobinkonzentration und Hämoglobinmasse
Symbole wie Abbildung 2

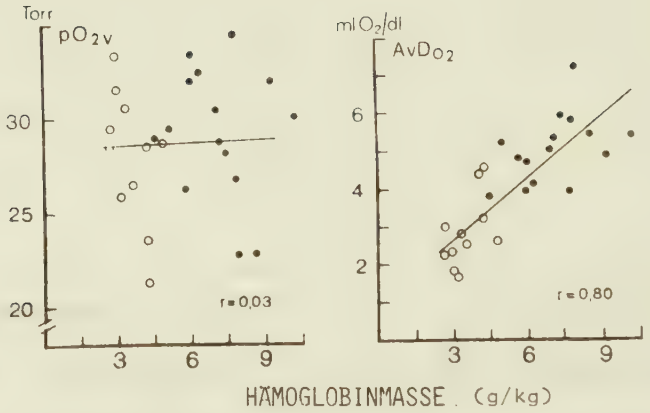


Abb. 5: Beziehung zwischen Hämoglobinmasse und dem venösen Sauerstoffpartialdruck und der arterio-venösen Sauerstoff-Differenz.

5. DISKUSSION

5.1. Der altersabhängige Verlauf der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits von reifen und frühgeborenen Ferkeln, die nicht mit Eisen behandelt wurden, läßt drei Phasen erkennen:

1) Relativ hohe Werte nach der Geburt
2) Rasche Abnahme in den ersten 24 Stunden
3) Langsame weitere Abnahme in den ersten zwei Lebenswochen

Gleichzeitig nahmen Volumen (MCV) und Hämoglobinbeladung (MCH) der Erythrozyten ab, d.h. die Tiere entwickelten eine mikrozytäre und hypochrome Anämie aufgrund eines Eisenmangels. Dieser Verlauf ist grundsätzlich bekannt (Furugouri et al. 1968, Walser und Schwarz 1969b, Furugouri 1974, Harmon et al. 1974, Roth 1976).
Die rasche Abnahme der Hämoglobinkonzentration während der ersten Lebensstunden beruht auf Expansion des Plasmavolumens, während die Erythrozytenmasse im wesentlichen konstant bleibt (McCance und Widdowson 1959, Ramirez et al. 1963, Pownall und Dalton 1973, Roth 1976).
Diese Hämodilution entsteht durch Resorption intakter Proteine aus dem Kolostrum (McCance und Widdowson 1959, Miller et al. 1961a, Brooks und Davis 1969, Yaliki et al. 1974), Anstieg des kolloidosmotischen Drucks und vermehrten Flüssigkeitseinstrom. Die initiale Abnahme der Hämoglobinkonzentration ist somit als physiologischer Vorgang zu deuten. Dagegen handelt es sich bei der zunehmenden Anämie in den folgenden Wochen um eine Eisenmangelanämie. Hierfür sprechen die Abnahme des Plasmaeisens (Furugouri et al. 1968, Furugouri 1974), die Mikrozytose und Hypochromie sowie die Verhinderung der Eisenmangelanämie durch frühzeitige Eisengaben.

Die absolute Erythroztenmasse der Ferkel, die kein Eisen erhielten, blieb in den ersten beiden Lebenswochen praktisch konstant. Die Erythropoese vermag also lediglich den Abbau der Erythrozyten zu kompensieren. Die dennoch hohen Retikulozytenzahlen sprechen für eine verkürzte

Lebenszeit der Erythrozyten. Untersuchungen von Roth (1976) zeigten eine Halbwertszeit der Erythrozyten von nur sieben Tagen bei nicht mit Eisen behandelten neugeborenen Ferkeln, während sie bei ausgewachsenen Schweinen etwa 14 Tage beträgt (Withrow und Bell 1968).
Ein beschleunigter Erythrozytenabbau wurde bei menschlichen Neugeborenen ebenfalls beschrieben (Bratteby et al. 1968). Bei Ferkeln könnte die verkürzte Erythrozytenlebensdauer durch verminderte osmotische Resistenz (Perk et al. 1964) oder Vitamin E Mangel entstehen, der zu beschleunigter Erythrozytendestruktion führt (Baustadt und Nafstadt 1972, van Vleet et al. 1975). Darüberhinaus wurde eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer bei Eisenmangelanämien beschrieben (Card und Weintraub 1971).

Die frühgeborenen Tiere, die 6 Tage vor dem Termin zur Welt kamen, zeigten im Vergleich zu den termingeborenen Ferkeln verminderte Hämoglobinkonzentrationen, Erythrozytenzahlen und Hämatokrite. Diese Parameter stimmen gut mit denen von Ferkeln mit einem Gestationsalter von 93 Tagen (Waddill et al. 1962) überein. Hämoglobin- und Erythrozytenmasse der frühgeborenen Ferkel waren um etwa 20 % vermindert.
Verstorbene frühgeborene Ferkel besitzen besonders geringe Erythrozytenmassen (Jap 1979).
Menschliche Neugeborene zeigen im Gegensatz zu den Ferkeln keine wesentliche Abhängigkeit des Hämatokrits und der Erythrozytenmasse vom Gestationsalter (Yao et al. 1969 a,b, Linderkamp et al. 1978 b). Menschliche Frühgeborene mit niedriger Erythrozytenmasse und Blutvolumen sind ebenfalls besonders gefährdet: sie erkranken signifikant häufiger an einem Atemnotsyndrom und weisen eine höhere Sterblichkeit auf (Linderkamp et al. 1978 a).
Die unreifen Tiere, die kein Eisen erhielten, entwickelten in den folgenden Wochen eine stärkere Anämie als die reifen Tiere.

Nach Eisengabe kam es bei den frühgeborenen Ferkeln ebenso wie bei den reifen Tieren zu einem Anstieg des Hämatokrits und der Erythrozytenmasse. Sie scheinen also ebenfalls, wie ausgetragene Ferkel, nicht in der Lage zu sein, ohne Eisensubstitution ihre Erythrozytenmasse wesentlich zu steigern.

Die Eisenmangelanämie des neugeborenen Ferkels entsteht, weil diese Tiere nur über geringe Eisenspeicher verfügen und die Muttermilch nur einen niedrigen Eisengehalt hat. Unter physiologischen Bedingungen decken die Ferkel ihren Eisenbedarf durch Aufnahme von Erde (Schalm et al. 1975). Auch ein ausgeprägter Eisenmangel führt bei Ferkeln nicht zu Wachstumsverzögerung (Furugouri et al. 1968, Walser und Schwarz 1969 a, Harmon et al. 1974, Danielson und Nooman 1975, Roth 1975).

Frühgeborene Kinder haben im wesentlichen die gleiche Erythrozytenmasse und Blutvolumen pro kg Körpergewicht wie ausgetragene Kinder. Der Hämatokrit liegt unabhängig vom Gestationsalter relativ hoch, da wegen der höheren Sauerstoffaffinität des fetalen Hämoglobins eine höhere O_2-Kapazität notwendig ist, um das Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen (Riegel 1962, Versmold et al. 1973).

Bei gesunden reifen Kindern sinkt die Hämoglobinkonzentration in den ersten 6 Lebenswochen unabhängig von den Ausgangswerten auf etwa 11,5 g% ab, auch wenn ihnen Eisen gegeben wird (Betke 1959). Diese Anämie ist als physiologisch zu bezeichnen. Anders bei menschlichen Frühgeborenen: Wegen ihrer geringen Eisenreserven ist die Hämoglobinreduktion oft so ausgeprägt, daß eine echte Eisenmangelanämie resultiert.

Im Verhalten von menschlichen Frühgeborenen und frühgeborenen Ferkeln ergeben sich also zwei bemerkenswerte Parallelen: Beide neigen wegen der geringen Eisenreserven und niedrigen postpartalen Hämoglobinmasse zur Entwicklung

einer schweren Anämie. Für beide stellt eine post-partale Hypovolämie eine erhebliche Gefährdung dar. Es zeigt sich, daß menschliche Neugeborene mit einem niedrigen Apgar-Index auch eine niedrige Erythrozytenmasse hatten (Linderkamp 1978 b). Es scheint als würde die Asphyxie die plazento-fetale Transfusion verhindern.

5.2. Ursachen der Azidose

Nach der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung

$$pH = pK + \log \frac{BA}{HA} \quad \text{bzw.} \quad \frac{Salz}{Säure} \quad \text{bzw.} \quad \frac{HCO_3^-}{H_2CO_3}$$

entsteht eine Azidose entweder infolge Abnahme der Bicarbonatkonzentration (metabolische Azidose) oder Zunahme des CO_2-Partialdrucks (respiratorische Azidose). Eine respiratorische Azidose entsteht allein durch verminderte Ventilation. Die Ursachen für eine metabolische Azidose sind vielfältiger. Sie kommen durch ein Mißverhältnis zwischen Säureproduktion und Säureexkretion über die Nieren zustande (Bartels und Riegel 1972, Edelmann und Spitzer 1976). In der Neugeborenenperiode werden im wesentlichen folgende Azidosetypen beobachtet:

1) Überwiegend metabolische Azidose nach intrauteriner Asphyxie.
2) Überwiegend respiratorische Azidose nach akuter intrapartaler Asphyxie.
3) Gemischt respiratorisch-metabolische Azidose während der ersten Tage bei Vorliegen von Ventilationsstörungen, die zu Hyperkapnie und Hypoxie führen.
4) Rein metabolische Azidose in der ersten bis vierten Woche post partum vor allem bei Frühgeborenen.

Die Azidosetypen 1-3 beruhen auf mangelhafter Abatmung von CO_2 bzw. Hypoxie. Da jede Geburt mit intrauterinen

und intrapartalen Gasaustauschstörungen einhergeht, wird auch bei gesunden Neugeborenen eine mäßige, rasch vorübergehende gemischt respiratorisch-metabolische Azidose beobachtet (Riegel 1974).
Die Ursachen der rein metabolischen Azidose, der sog. Spätazidose in der 1.-4. Lebenswoche sind bislang nicht sicher bekannt.
Diskutiert werden:

1) Vermehrte Zufuhr von Säuren mit der Milch. Ernährung menschlicher Neugeborener mit Kunstmilchen, die einen mittleren pH von 6,67 aufweisen, führt zu einem signifikant niedrigeren pH als bei den Kindern, die mit Muttermilch (mittlerer pH 7,1) ernährt werden (Moore et al. 1977).
2) Vermehrte Produktion von Säuren
   a) Unreife der Glykolyse, die nicht bis zu den Endprodukten CO_2 und Wasser abläuft, so daß vermehrt Pyruvat und Lactat (anaerobe Glykolyse) anfallen (Bell 1928, Raihä 1941, Reardon 1950).
   b) Hypoxie, die zur anaeroben Glykolyse führt (James et al. 1958, Kildeberg 1964).
   c) Vermehrte Zufuhr von Proteinen mit entsprechend gesteigerter Produktion von Säuren. Steigerung des Proteinanteils in der Nahrung von 16 auf 38 g/l führt bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 34-36 Wochen zu einer Abnahme des Serum-pH's von7,35 auf 7,30 und des Basenüberschusses von -2,3 mmol/l auf -7,6 mmol/l (Svenningen und Lindquist 1974). Bei reifen Neugeborenen konnten diese Autoren keinen Einfluß des Proteingehalts auf die Säuren-Basen-Parameter feststellen.
3) Verminderte Pufferkapazität (Tabelle 1).
   a) Verminderung des Serumbicarbonats. Der Verlust von Bicarbonat über die Nieren ist erhöht, da die Nierenschwelle von Bicarbonat bei Frühgeborenen nur etwa

12 mmol/l beträgt (reife Kinder etwa 22 mmol/l, Erwachsene 27 mmol/l), (Tudvad et al. 1954, Edelmann et al. 1967).

b) Verminderung der Serumproteine (Smith et al. 1950, Norton et al. 1952, Pincus et al. 1962). Proteine sind als Protonenakzeptoren wirksam.

c) Niedrige Hb-Konzentration (s.u.).

4) Verminderte H^+-Exkretion über die Nieren. Während der ersten Tage post partum scheiden die Neugeborenen wenig H^+-Ionen mit dem Urin aus (McCance und Finck 1947). Nach der ersten Woche erreichen sie jedoch Werte, die mit denen älterer Kinder und Erwachsener vergleichbar sind (Edelmann Gordon et al. 1948).

a) Verminderte Phosphatexkretion während der ersten Woche. Sie führt zu verminderter Elimination titrierbarer Säuren (Fomon et al. 1958) und wird auf niedrigere Parathormon-Sekretion oder vermindertes Ansprechen der Nieren auf Parathormon zurückgeführt (Alexander und Nixon 1969, Linarelli 1972).

b) verminderte Ammonium-Exretion während der ersten Woche post partum (Graham et al. 1951, Hatemi und McCance 1961, Kildeberg 1964).

Die vorliegende Untersuchung der Ferkel ergab zwei Azidoseperioden:

Die erste Azidoseperiode ist gemischt respiratorisch-metabolisch und wurde 60 min. nach der Geburt beobachtet. Unmittelbar nach der Geburt ist sie bei Ferkeln noch ausgeprägter (Randall 1972. Wilhelm 1975, Linderkamp et al. 1981). Sie ist sicher Folge von CO_2-Retention und Hypoxie infolge intrauteriner und intrapartaler Gastransportstörungen und entspricht der auch bei gesunden menschlichen Neugeborenen beobachteten mäßigen frühen Azidose.

Bei Ferkeln nimmt der CO_2-Druck während der ersten Stunden

rasch ab, Standard-Bicarbonat, aktuelles Bicarbonat, Basenüberschuß und pH zu. Normalwerte werden bereits nach 2-3 Stunden erreicht (Randall 1972, Wilhelm 1975). Die zweite Azidoseperiode begann bereits zwei Tage post partum. Bis zum zehnten Tag entwickelte sich bei allen Tieren eine rein metabolische Azidose, die bei den nicht mit Eisen behandelten Tieren bis zum 14. Tag zunahm (Abb. 2).
Behandlung der Eisenmangelanämie durch Eisengabe beseitigte nicht nur die Anämie sondern auch die Azidose. Die Azidose scheint also Folge der Anämie gewesen zu sein. Die Abbildungen 3-4 zeigen, daß signifikante positive Beziehungen zwischen pH und Hämoglobinkonzentration sowie pH und Hämoglobinmasse bestanden. Niedrige Hämoglobinkonzentration bedeutet:

1. Verminderte Sauerstoff-Kapazität und bei konstantem Herzzeitsvolumen herabgesetzter Sauerstofftransport, der zu Gewebehypoxie führen kann.
2. Verminderte Pufferkapazität des Blutes.

Die eigenen Untersuchungen sprechen dafür, daß beide Mechanismen eine Rolle in der Entwicklung der "späten Azidose" des anämischen Ferkels spielen:

ad 1) Gewebehypoxie

Der O_2-Partialdruck des venösen Blutes war bei den Tieren mit und ohne Eisenmangel nicht unterschiedlich (Abb. 5). Bei vermindertem Sauerstofftransport infolge Anämie wäre bei den Tieren mit Eisenmangel eine stärkere Sauerstoffausschöpfung des Hämoglobins und damit ein niedrigerer venöser Sauerstoffpartialdruck zu erwarten. Offensichtlich kann aber aus Gründen der Sauerstoff-Diffusion ins Gewebe auch bei schwerer Anämie eine kritische Schwelle nicht unterschritten werden. Die enge positive Beziehung der arterio-venösen Sauerstoff-

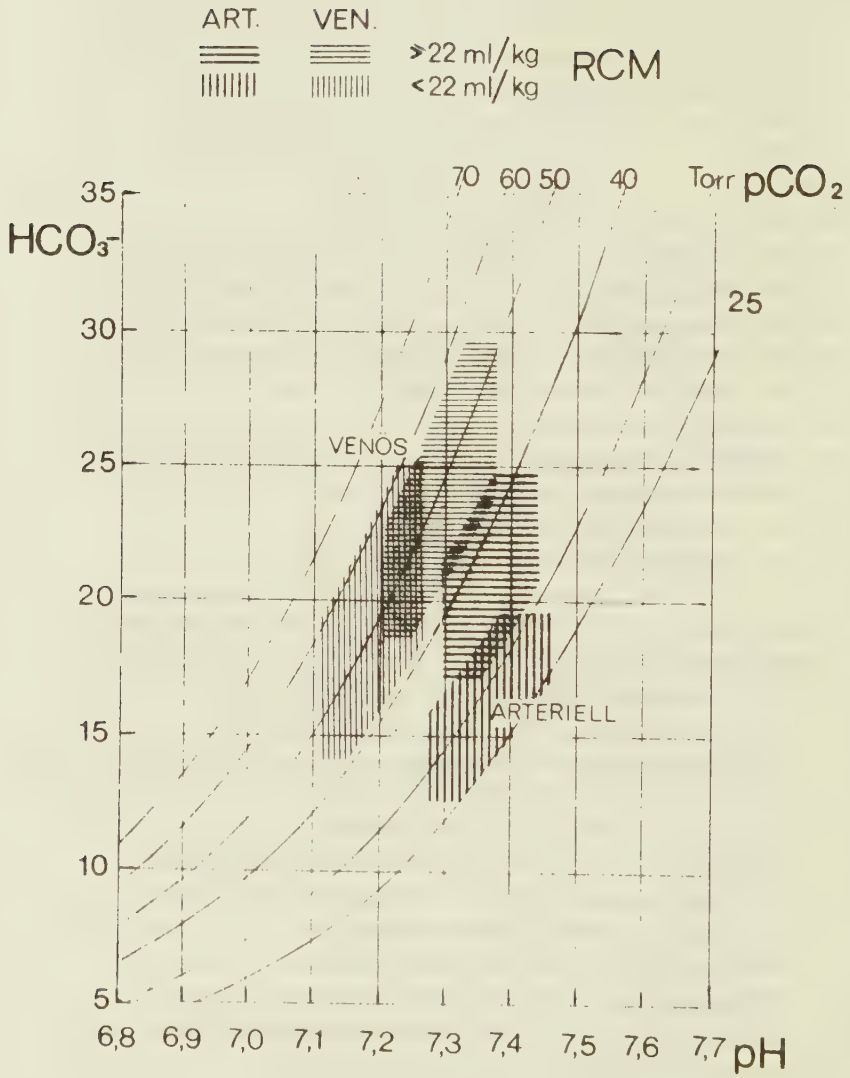


Abb. 6: Säuren-Basen-Parameter der 14 Tage alten Tiere eingezeichnet in ein Davenport-Nomogramm. (Davenport 1974).

Differenz zur Hämoglobinkonzentration und Hämoglobinmasse zeigt, daß bei Vorliegen einer Anämie die Sauerstoffausschöpfung pro ml Blut deutlich vermindert ist. Das niedrigere Sauerstoffangebot könnte durch Zunahme des Herzminutenvolumens kompensiert werden. Hierzu müßte sich das Herzminutenvolumen der anämischen Tiere im Durchschnitt verdoppeln. Dies ist bei niedrigen Hämoglobinkonzentrationen allein aus rheologischen Gründen möglich (Messmer et al. 1972, Meiselmann 1972, Fouron und Hébert 1973, Sunder-Plassmann et al. 1972, Linderkamp et al. 1978, Sengespeik 1979).
Auch neugeborene Ferkel können unter bestimmten Bedingungen ihr Herzzeitvolumen beträchtlich steigern. Bei schwerer Hypoxie nimmt das Herzzeitvolumen 24 Stunden post partum von 140 auf 210 ml/min/kg, nach 14 Tagen allerdings nur von 130 auf 170 ml/min/kg zu (Angerpointner et al. 1981).
Es erscheint also denkbar, daß die Ferkel zur Zeit ihrer "Spätazidose" die Anämie nicht ausreichend kompensieren können und deshalb eine Gewebehypoxie entwickeln.

ad 2) Verminderte Pufferkapazität: Dies sei an Abbildung 6 erläutert.
Das Bild zeigt die Säuren-Basen-Parameter der untersuchten Tiere im Alter von 14 Tagen.
Die Werte sind als SD-Areale in einem Davenport-Nomogramm dargestellt, das heißt in der graphischen Widergabe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (Davenport 1974). Die Abszisse gibt die pH-Werte wieder, die Ordinate die Plasma-Bicarbonatkonzentration. Die CO_2-Partialdrucke sind als Isobaren eingezeichnet. Die Tiere sind in zwei Gruppen eingeteilt, eine mit Erythrozytenmassen von 22 ml/kg und mehr und eine mit weniger als 22 ml/kg. Betrachten wir zunächst die

Tabelle 1 Anteil der einzelnen Blutpuffersysteme

Puffer-System	prozentueller Anteil der Puffersysteme im Blut
Nicht-Bicarbonat-Puffer	
Hämoglobin und Oxyhämoglobin	35
organische Phosphate	3
anorganische Phosphate	2
Plasmaproteine	7
gesamte Nicht-Bicarbonat-Puffer	47
Bicarbonat-Puffer	
Plasma-Bicarbonat	35
Bicarbonat in den Erythrozyten	18
gesamte Bicarbonat-Puffer	53

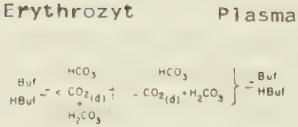


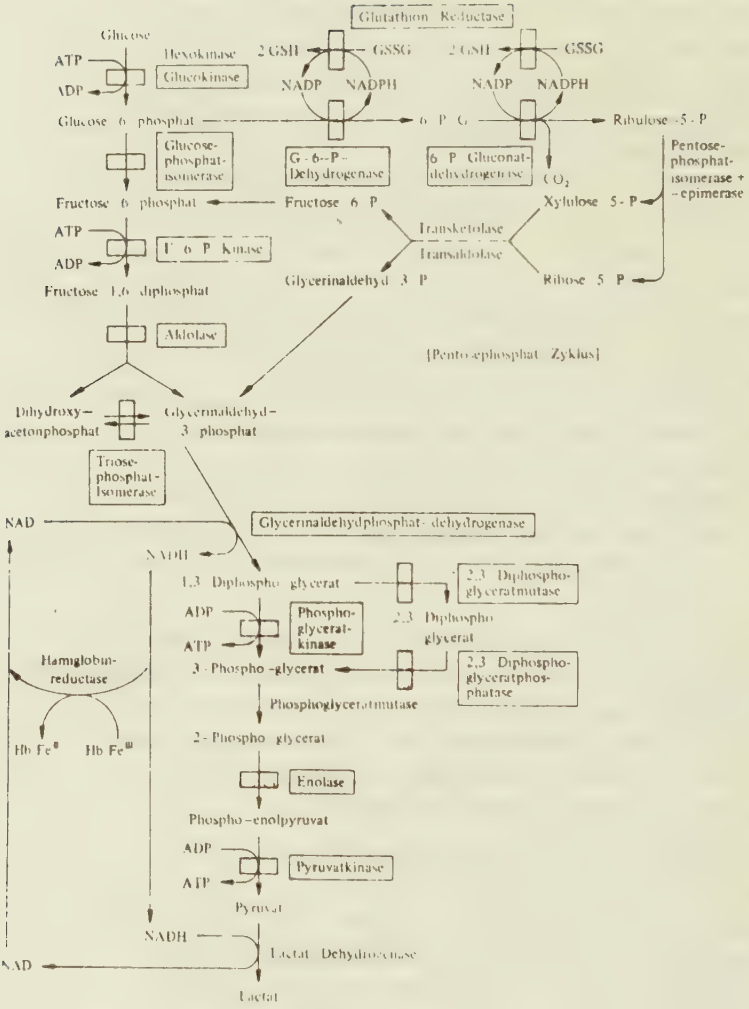
Abb. 7 Puffersystem der Erythrozyten
WINTERS, W.: The body fluids in pediatrics
Little, Brown and Company, Boston (1973).

arteriellen Werte. In beiden Kollektiven ist der pH-Bereich praktisch identisch. Signifikant unterschiedlich sind hingegen die CO_2-Partialdruck-Bereiche. Der PCO_2 anämischer Ferkel beträgt im Mittel 29 Torr, der normalen Tiere 37 Torr. Das heißt, die anämischen Tiere hyperventilieren. Ihre arterielle Plasma-Bicarbonatkonzentration ist im Mittel um 4 mmol/l erniedrigt. Im venösen Blut sind hingegen die PCO_2-Bereiche beider Kollektive gleich. Die Mittelwerte betragen jeweils 51 Torr. Dafür ist der pH-Wert im venösen Blut der anämischen Ferkel um 0.1 pH-Einheiten signifikant erniedrigt, folglich auch die mittlere venöse Bicarbonatkonzentration um 5 mmol/l.

Aus Abbildung 6 geht weiter hervor, daß die arterio-venöse Differenz des Bicarbonats bei anämischen und nicht anämischen Tieren etwa 3 mmol/l beträgt, also gleich ist, während die arterio-venöse Differenz des PCO_2 bei den anämischen Tieren etwa doppelt so hoch liegt.

Da eine erhöhte CO_2-Produktion der anämischen Tiere unwahrscheinlich ist, bedeutet dies, daß die Pufferung des CO_2 vermindert ist. Als Ursache bietet sich die verminderte Hämoglobinkonzentration an, denn auf das Hämoglobin entfällt normalerweise etwa ein Drittel der gesamten Pufferkapazität (Tabelle 1).

Das Puffersystem der Erythrozyten ist in Abb. 7 schematisch dargestellt. Das Bild zeigt, daß durch die Pufferung von CO_2 zugleich Bicarbonat gebildet wird. Die verminderte CO_2-Pufferung der anämischen Tiere erklärt also zugleich ihre verminderte Bicarbonat-konzentration.



. Enzyme der Erythrozyten (Glykolyse und Pentosephosphatzyklus).

Abb. 8: Stellung des 2,3-Diphosphoglycerats in der Glykolyse (aus E. KLEIHAUER: Hämatologie; Berlin, Heidelberg, New York; Springer 1978)

5.3. 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)

2,3-DPG ist ein gut bekanntes Zwischenprodukt in der Glykolyse. (Abb. 8) Seine Bedeutung als Regulator der Sauerstoffaffinität wurde erst spät erkannt (Benesch 1967, Chanutin und Curuisch 1967). Die intraerythrozytäre 2,3-DPG-Konzentration ist mit etwa 5,1 µMol/ml fünfzig bis hundert mal höher als in anderen Zellen (Oski 1975).

Die Aufgabe des 2,3-DPGs besteht in der Regulierung der Sauerstoffaffinität: Der P_{50} des Hämoglobins nimmt um etwa 1 Torr zu, wenn die 2,3-DPG-Konzentration um 0,4-0,8 µMol/ml ansteigt (Duhm 1973).

Der molekulare Angriffspunkt des 2,3-DPGs liegt in der Stabilisierung des deoxygenierten Hämoglobins, d.h. die Konformation des Hämoglobintetramers als Deoxyhämoglobin wird durch den allosterischen Effekt des 2,3-DPGs begünstigt. Hierdurch wird die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins vermindert, die Sauerstoffbindungskurve nach rechts verschoben: Die Abspaltung des Sauerstoffs vom Hämoglobin wird erleichtert. 2,3-DPG wird bevorzugt an die β-Ketten von Deoxyhämoglobin gebunden (Verdier und Garby 1969, Oski et al. 1970). Die Wirkung des 2,3-DPGs auf die Sauerstoffaffinität von menschlichem HbA ($\alpha_2\beta_2$) ist daher wesentlich größer als der Effekt auf menschliches HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Beim Menschen und anderen Säugern mit fetalem Hämoglobin, das allmählich durch HbA ersetzt wird, spielt daher die unterschiedliche Bindung des 2,3-DPGs eine entscheidende Rolle für die Abnahme der Sauerstoffaffinität in der frühen Lebenszeit.

Anders beim Ferkel: Es besitzt kein HbF, sein gesamtes Hämoglobin bei der Geburt entspricht dem menschlichen HbA (Kleihauer und Tautz 1972). Durch Erhöhung des 2,3-DPGs kann daher das Ferkel in kürzester Zeit seine Sauer-

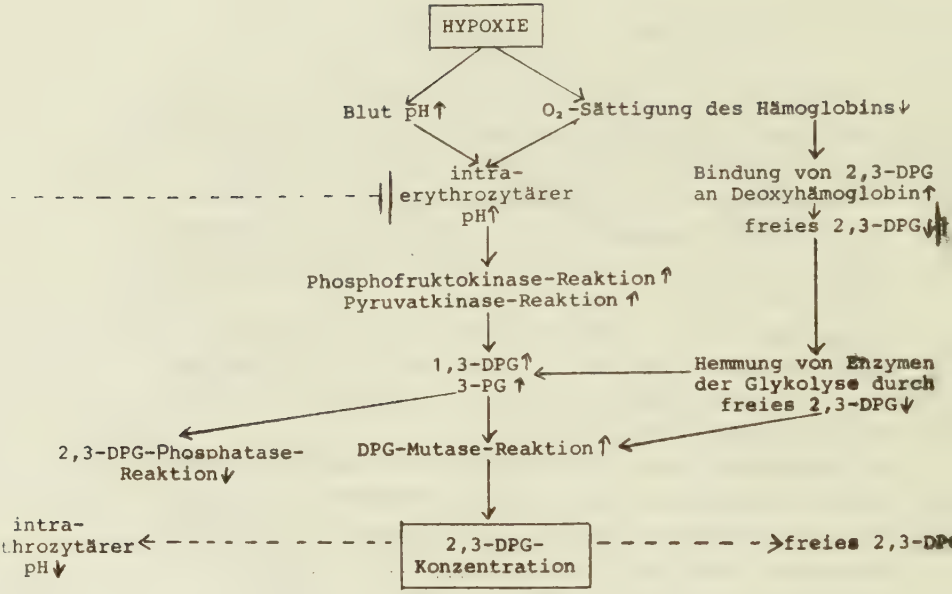


Abb. 9: Regulation des 2,3-Diphosphoglycerats bei Hypoxie
(Duhm 1971)

stoffaffinität senken (Duhm und Kim 1972, Baumann et al. 1973, Novy 1973, Delivoria 1974). Neben dem Ersatz von HbF durch HbA spielen also auch andere Faktoren, die aber nicht genau bekannt sind, eine Rolle für die Zunahme der Bindung des 2,3-DPGs an das Hämoglobin.

5.3.1 Regulation des 2,3-DPGs

Die Abnahme der Sauerstoffaffinität, d.h. Rechtsverlagerung der Sauerstoffbindungskurve und Zunahme des P_{50} ist sinnvoll bei Abnahme des Sauerstofftransports, also bei Verminderung der arteriellen Sauerstoffsättigung, der Hämoglobinkonzentration oder des Herzzeitvolumens. Sauerstoffmangel (Abb. 9) führt über zwei Mechanismen zum Anstieg der 2,3-DPG-Konzentration: Hyperventilation und Deoxygenierung des Hämoglobins führen zum Anstieg des intraerythrozytären pHs. Zunahme des pHs aktiviert die Phosphofruktokinase - und hemmt die Pyruvatkinase-Reaktion. Hierdurch steigen die Konzentrationen der Zwischenprodukte der Glykolyse an. Die Zunahme von 2,3-DPG und 3-PG aktiviert die DPG-Mutase-Reaktion, so daß mehr 2,3-DPG gebildet wird. 3-PG hemmt außerdem die 2,3-DPG-Phosphatase, so daß weniger 2,3-DPG abgebaut wird. Die Abnahme der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins hat noch einen weiteren Effekt auf das 2,3-DPG: 2,3-DPG wird stärker an Deoxyhämoglobin gebunden, so daß das freie 2,3-DPG sinkt und die Hemmung der 2,3-DPG-Mutase durch ihr Produkt, das 2,3-DPG, abgeschwächt wird. Nach Art einer negativen Rückkopplung hemmt die Zunahme der 2,3-DPG-Konzentration die 2,3-DPG-Synthese. 2,3-DPG hemmt die Aktivität der Hexokinase, Glukophosphoisomerase, Phosphofruktokinase, DPG-Mutase und Pyruvatkinase, von denen die ersten vier Enzyme direkt für die 2,3-DPG-Synthese notwendig sind. Die Pyruvatkinase ist notwendig für die Bereitstellung von NAD, ohne das 2,3-DPG nicht gebildet werden kann. Außerdem hemmt 2,3-DPG die Phospho-

glyceratkinase, so daß weniger 3-PG gebildet wird, und das Transaldolase-Transketolase-System, so daß weniger Pentosephosphate aus dem Pentosephophatzyklus in die Glykolyse zurückgeschleust werden. Schließlich werden durch 2,3-DPG einige Enzyme des Purinnukleotid-Stoffwechsels gehemmt.
Der zweite Weg der negativen Rückkopplung verläuft über Abnahme des intraerythrozytären pHs durch das 2,3-DPG: Das 2,3-DPG-Molekül ist negativ geladen. Da es die Erythrozytenmembran nicht passieren kann, wandern entsprechend der Donnan-Gleichung Wasserstoff-Ionen in die Zelle und Chlorid-Ionen hinaus, so daß der pH abfällt. Hierdurch wird die Glykolyse und die 2,3-DPG-Syntese gehemmt.

5.3.2. 2,3-DPG bei Anämie und Azidose

Kinder mit Anämie zeigen eine deutliche Zunahme der intraerythrozytären 2,3-DPG-Konzentration. Sie ist umgekehrt proportional der Hb-Konzentration (Lovric et al. 1975, Haidas et al. 1976). Oski (1973) hat berechnet, daß das 2,3-DPG um etwa 0,43µMol/ml ansteigt, wenn die Hämoglobinkonzentration um 1 g/dl fällt. Hierdurch nimmt der P_{50} um etwa 1 Torr zu.
Der verminderte Sauerstofftransport infolge einer Anämie wird also normalerweise durch verstärkte Ausschöpfung des Hämoglobins in den Kapillaren kompensiert. Als Ursache des 2,3-DPG-Anstiegs wird eine Erhöhung des pHs angenommen. Erstens hyperventilieren die Kinder, d.h. der pCO_2 fällt ab, zweitens bewirkt das deoxygenierte Hämoglobin eine Zunahme des pHs.

In den eigenen Untersuchungen war die 2,3-DPG-Konzentration anämischer und nicht anämischer Ferkel gleich. Die anämischen Tiere haben zwar erwartungsgemäß hyperventiliert aber keine Alkalose entwickelt, weil das

Bicarbonat vermindert war. Wie Duhm (1971) zeigte, ist bei Hypoxie der entscheidende Stimulus die Alkalose. Die fehlende Alkalose dürfte also Ursache des fehlenden 2,3-DPG-Anstiegs sein.
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Fairweather et al. (1974) in ihrer Untersuchung von Patienten mit respiratorischen Störungen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Anliegen der Arbeit war, bei reifen und unreifen Ferkeln den Einfluß von Anämie und Eisensubstitution auf Säuren-Basen-Parametern und hämatologische Größen zu untersuchen.

2. Untersucht wurden 109 reife (Gestationsalter 115 Tage) und 27 frühgeborene (Gestationsalter 109 Tage) Ferkel während der ersten beiden bzw. drei Lebenswochen. Gemessen wurden Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Retikulozytenzahlen, intraerthrozytäre 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration (2,3-DPG) und Plasmavolumen. Blutvolumen, Erythrozyten- und Hämoglobinmasse wurden aus Plasmavolumen, Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration berechnet.

3. Die 6 Tage vor dem Termin geborenen Ferkel zeigten 1 Stunde post partum verminderte Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenzahlen, Erythrozyten- und Hämoglobinmasse im Vergleich mit den ausgetragenen Tieren. 2,3-DPG und Blutvolumen der beiden Gruppen unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht.

4. Die reifen und frühgeborenen Tiere entwickelten im Verlauf der ersten beiden Wochen eine erhebliche Anämie wenn sie nicht mit Eisen behandelt wurden. Die Hämoglobinkonzentration ging von 11,2±2,4 bzw. 9,5±1,8 g/dl eine Stunde nach Geburt auf 5,1±1,3 bzw. 4,7±1,3 g/dl zurück. Die Hämoglobinmasse verhielt sich ähnlich. Substitution von Eisen am 4. und 10. Tag verhinderte die Anämie: Die Hämoglobinkonzentration betrug am 14. Tag 10,7±1,9 g/dl bei den reifen und 10,6±1,3 g/dl bei den frühgeborenen Ferkeln.

5. Eine Stunde nach der Geburt waren die Säuren-Basen-Parameter bei den reifen und frühgeborenen Tieren weitgehend normal. Die anämischen Tiere entwickelten unabhängig vom Gestationsalter bis zum 14. Tag eine ausge-

prägte metabolische Azidose mit einem pH von 7,15±0,07 (reife Tiere) bzw. 7,12±0,08 (frühgeborene Tiere) und einen Basenüberschuß von -13,4±3,2 bzw. -13,8±5,2 mmol/l. Eisensubstitution verhinderte in beiden Gruppen die metabolische Azidose weitgehend: Der pH betrug nach Eisengabe im Alter von 14 Tagen 7,25±0,08 bzw. 7,26±0,07.

6. Das 2,3-DPG nahm bei den reifen Tieren von 1,85±0,72 mmol/l im Alter von 1 Stunde auf 7,26±1,2 (eisenbehandelt) bzw. 6,96 mmol/l (unbehandelt) im Alter von 14 Tagen zu. Bei den frühgeborenen Tieren stieg das 2,3-DPG in der gleichen Zeit von 1,40±0,49 mmol/l auf 6,11±0,64 (eisenbehandelt) bzw. 5,98±0,91 mmol/l (unbehandelt) an. Das 2,3-DPG verhielt sich also in allen vier Gruppen ähnlich.

7. Bei den 14 Tage alten reifen und frühgeborenen Tieren bestanden signifikante Beziehungen zwischen pH und Hämoglobinmasse (r=0,80) sowie zwischen pH und Hämoglobinkonzentration (r=0,74).
Außerdem bestand eine signifikante Beziehung zwischen der arterio-venösen Sauerstoff-Differenz und der Hämoglobinmasse (r=0,80).

8. Als wichtigste Schlußfolgerung ergibt sich, daß eine ausgeprägte Anämie bei Ferkeln eine metabolische Azidose verursacht. Die Anämie könnte (1) durch verminderten Sauerstoff-Transport eine Gewebehypoxie und damit vermehrte Säureproduktion bewirken, (2) infolge verminderter Pufferung von CO_2 durch Hämoglobin zu verminderter Bicarbonatproduktion führen.

Tabelle 2. Ergebnisse der untersuchten Ferkel ($\bar{x} \pm SD$): Körpergewicht und Erythrozytenparameter

Alter (Tage)	n	Körpergewicht (kg)	Hämoglobin (g/dl)	Erythrozyten (10^{12}/µl)	Hämatokrit (l/l)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	MCV (fl)	Retikulozyten (%)
1. Reife Ferkel									
1/24	109	1,25 ± 0,26	11,2 ± 2,4	5,3 ± 0,8	0,352 ± 0,058	21,3 ± 2,4	31,2 ± 3,7	66,7 ± 7,3	4,6 ± 2,9
8/24	17	1,17 ± 0,29	9,0 ± 1,5	4,3 ± 0,8	0,302 ± 0,075	21,0 ± 1,1	29,7 ± 4,1	69,8 ± 10,6	5,5 ± 3,0
24/24	59	1,30 ± 0,23	8,6 ± 1,5	4,3 ± 0,8	0,277 ± 0,040	20,0 ± 2,5	30,4 ± 1,2	65,1 ± 7,2	4,8 ± 2,8
2	74	1,46 ± 0,28	8,6 ± 1,2	4,3 ± 0,7	0,281 ± 0,052	20,4 ± 2,0	30,0 ± 3,1	65,3 ± 5,5	7,3 ± 4,4
4	65	1,67 ± 0,29	8,6 ± 1,6	3,9 ± 0,7	0,265 ± 0,040	21,8 ± 3,0	31,8 ± 2,4	66,6 ± 6,5	10,8 ± 3,0
7	64	2,18 ± 0,51	7,1 ± 1,2	3,5 ± 0,8	0,218 ± 0,033	20,0 ± 2,2	31,5 ± 3,4	61,7 ± 8,2	11,2 ± 5,4
7*	26	2,29 ± 0,53	9,4 ± 1,1	4,2 ± 1,1	0,279 ± 0,031	22,4 ± 2,8	32,5 ± 1,0	67,0 ± 6,9	21,6 ± 5,9
9	30	2,87 ± 0,74	6,8 ± 1,7	3,3 ± 0,6	0,215 ± 0,050	17,9 ± 3,0	30,5 ± 2,9	65,0 ± 10,1	9,5 ± 7,1
9*	15	3,09 ± 0,67	9,8 ± 0,9	4,2 ± 0,4	0,313 ± 0,030	23,2 ± 1,6	30,4 ± 2,2	74,1 ± 5,0	27,0 ± 6,5
14	24	3,22 ± 0,58	5,1 ± 1,3	2,8 ± 0,5	0,147 ± 0,035	18,2 ± 3,9	32,8 ± 2,1	53,0 ± 7,2	11,7 ± 7,8
14*	38	3,18 ± 0,85	10,7 ± 1,9	4,7 ± 0,6	0,319 ± 0,038	22,7 ± 2,3	32,3 ± 1,0	68,0 ± 7,1	14,6 ± 7,3
21	8	3,92 ± 0,49	8,8 ± 2,1	4,8 ± 1,1	0,277 ± 0,058	20,6 ± 3,8	29,6 ± 2,8	59,5 ± 8,4	15,4 ± 7,1
21*	34	4,51 ± 1,31	10,7 ± 1,1	5,5 ± 0,5	0,340 ± 0,033	19,5 ± 2,1	30,5 ± 2,0	62,3 ± 6,7	9,4 ± 5,1
2. Frühgeborene Ferkel									
1/24	27	1,01 ± 0,16	9,5 ± 1,8	4,3 ± 0,7	0,303 ± 0,046	22,1 ± 1,5	31,4 ± 1,5	70,4 ± 7,0	2,8 ± 1,4
24/24	12	0,98 ± 0,21	7,7 ± 1,2	3,5 ± 0,4	0,255 ± 0,018	21,9 ± 0,8	30,2 ± 0,9	72,9 ± 5,6	2,7 ± 0,6
2	14	1,05 ± 0,23	7,4 ± 1,0	3,5 ± 0,6	0,247 ± 0,029	20,8 ± 2,3	30,0 ± 0,8	70,4 ± 6,3	5,6 ± 2,5
4	24	1,25 ± 0,35	7,0 ± 1,1	3,3 ± 0,3	0,227 ± 0,023	21,2 ± 2,6	30,9 ± 0,4	68,2 ± 8,1	5,9 ± 2,8
7	12	1,86 ± 0,43	6,3 ± 0,9	3,3 ± 0,9	0,214 ± 0,037	19,3 ± 2,1	29,3 ± 2,3	64,7 ± 7,4	7,5 ± 3,1
7*	12	1,81 ± 0,39	8,6 ± 1,9	4,1 ± 0,5	0,292 ± 0,033	21,1 ± 2,0	29,5 ± 1,8	71,4 ± 8,1	10,5 ± 4,2
14	11	2,66 ± 0,47	4,2 ± 1,1	2,4 ± 0,9	0,158 ± 0,051	17,4 ± 1,8	29,8 ± 1,1	58,5 ± 6,4	8,9 ± 1,8
14*	12	2,91 ± 0,30	9,5 ± 1,6	4,3 ± 0,8	0,314 ± 0,039	22,3 ± 3,9	30,4 ± 1,7	72,6 ± 5,8	16,5 ± 9,8

*Eisenbehandelte Tiere

Alter (Tage)	n	Blutvolumen (ml/kg)	Hämoglobinmasse (g/kg)	Plasmavolumen (ml/kg)	Erythrozytenmasse (ml/kg)	pH	CO_2 (Torr)	BE (mmol/l)	akt. Bicarbonat (mmol/l)	2,3-DPG (mmol/l)
1. Reife Tiere										
1/24	109	83,2 ± 8,1	7,7 ± 1,6	58,6 ± 6,4	24,6 ± 5,2	7,30 ± 0,07	49,2 ± 7,8	- 2,5 ± 5,5	23,0 ± 4,6	1,85 ± 0,72
8/24	17	98,2 ± 10,2	7,4 ± 1,7	73,3 ± 12,5	24,9 ± 5,5	7,38 ± 0,06	43,6 ± 6,2	- 0,2 ± 3,1	24,8 ± 3,8	2,70 ± 0,96
24/24	59	97,2 ± 9,5	7,0 ± 1,8	74,6 ± 13,2	22,6 ± 6,7	7,39 ± 0,06	44,0 ± 5,3	+ 0,1 ± 3,4	25,6 ± 3,0	2,94 ± 0,8
2	74	99,2 ± 12,4	7,0 ± 2,1	75,8 ± 11,6	23,4 ± 4,1	7,32 ± 0,08	48,1 ± 7,5	- 2,9 ± 5,1	23,1 ± 4,5	4,36 ± 0,97
4	65	92,7 ± 13,0	6,6 ± 1,7	72,1 ± 8,0	20,6 ± 3,0	7,30 ± 0,06	45,1 ± 7,0	- 4,5 ± 3,8	21,5 ± 3,3	4,70 ± 0,69
7	64	95,4 ± 10,5	5,5 ± 1,0	77,9 ± 8,5	17,5 ± 3,2	7,19 ± 0,07	50,8 ± 5,7	- 8,3 ± 4,5	20,0 ± 3,6	6,07 ± 1,31
7*	26	90,1 ± 7,8	6,9 ± 1,2	69,0 ± 9,2	21,1 ± 2,7	7,26 ± 0,04	49,1 ± 4,8	- 5,5 ± 4,5	20,9 ± 3,1	5,87 ± 1,10
9	30	88,1 ± 12,6	4,8 ± 0,9	72,2 ± 11,6	15,9 ± 2,5	7,18 ± 0,08	48,6 ± 5,2	- 9,6 ± 4,7	16,8 ± 4,2	6,21 ± 0,60
9*	15	90,3 ± 13,9	7,2 ± 1,5	66,5 ± 8,9	23,8 ± 2,8	7,26 ± 0,06	46,2 ± 5,8	- 4,8 ± 4,9	21,3 ± 3,9	5,01 ± 0,72
14	24	80,7 ± 9,3	3,3 ± 0,9	70,7 ± 8,3	10,0 ± 2,0	7,15 ± 0,07	46,7 ± 5,9	-13,4 ± 3,2	14,1 ± 3,7	6,96 ± 1,23
14*	38	85,9 ± 10,6	7,5 ± 1,6	62,9 ± 12,2	23,0 ± 3,8	7,25 ± 0,08	47,8 ± 5,1	- 5,4 ± 4,2	21,0 ± 2,9	7,36 ± 1,20
21	8	80,0 ± 8,2	5,5 ± 1,2	61,4 ± 5,9	18,6 ± 2,9	7,21 ± 0,07	48,6 ± 3,6	- 8,0 ± 4,6	18,2 ± 5,3	7,02 ± 0,45
21*	34	89,3 ± 8,8	7,8 ± 2,0	63,8 ± 7,4	25,5 ± 4,7	7,29 ± 0,09	45,2 ± 5,6	- 4,3 ± 3,9	23,5 ± 4,8	6,87 ± 0,45
2. Frühgeborene Ferkel										
1/24	27	80,2 ± 7,0	6,4 ± 1,5	59,8 ± 6,2	20,4 ± 6,2	7,28 ± 0,08	52,1 ± 8,6	- 3,3 ± 4,8	22,3 ± 4,9	1,40 ± 0,49
24/24	12	101,2 ± 15,8	6,6 ± 1,8	79,5 ± 8,1	21,7 ± 4,9	7,36 ± 0,07	45,6 ± 5,3	+ 0,3 ± 5,3	25,9 ± 6,0	2,77 ± 0,61
2	14	96,5 ± 12,3	6,0 ± 1,4	76,5 ± 6,6	20,0 ± 3,1	7,30 ± 0,06	49,1 ± 7,2	+ 2,2 ± 6,0	26,5 ± 7,4	3,05 ± 0,90
4	24	97,1 ± 10,4	5,7 ± 1,0	78,6 ± 7,3	18,5 ± 3,6	7,22 ± 0,08	48,4 ± 9,5	- 8,3 ± 4,6	19,5 ± 5,3	4,22 ± 0,87
7	12	90,8 ± 6,8	4,8 ± 1,3	74,5 ± 3,9	16,3 ± 2,8	7,18 ± 0,07	46,3 ± 6,7	-11,5 ± 5,9	16,0 ± 7,2	6,08 ± 0,92
7*	12	90,4 ± 8,7	6,5 ± 1,2	68,2 ± 6,7	22,1 ± 3,5	7,24 ± 0,05	48,1 ± 7,0	- 7,0 ± 4,5	19,8 ± 6,3	5,98 ± 1,10
14	11	84,9 ± 7,0	3,0 ± 0,8	73,6 ± 7,2	11,3 ± 2,7	7,13 ± 0,06	50,5 ± 8,2	-13,8 ± 5,2	13,1 ± 7,8	5,98 ± 0,91
14*	12	87,3 ± 10,8	7,2 ± 1,4	61,7 ± 6,2	25,6 ± 4,0	7,26 ± 0,07	46,8 ± 7,9	- 5,7 ± 3,6	21,7 ± 5,6	6,11 ± 0,64

* Eisenbehandelte Tiere

1. ALEXANDER, D.P., NIXON, D.A.:
Effect of parathyroid extract in foetal sheep.
Biol. Neonate 14: 117 (1969).

2. ANGERPOINTNER, T.A., LINDERKAMP, O., STALLINGER, H., Riegel, K.P.:
The effect of hypoxemia on cardiac performance in the newborn - experimental studies in newborn and 2 weeks old piglets.
(in Vorbereitung)

3. BARTELS, H., RIEGEL,K., WENNER, J., WULF, H.:
Perinatale Atmung.
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1972).

4. BAUMANN, R., TEISCHEL, F., ZOOCH,BARTELS, H.:
Changes in red cell 2,3-diphosphoglycerate concentration as cause of the postnatal decrease of pig blood oxygen affinity.
Respir. Physiol. 19: 153 (1973).

5. BAUSTAD, B., NAFSTAD, I.:
Hematological response to vitamin E in piglets.
Br. J. Nutr. 28: 183 (1972).

6. BELL, B.:
The metabolism and acidity of the foetal tissues and fluids.
Br. Med. J. 1: 126 (1928).

7. BENESCH, R., BENESCH, R.E.:
The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 26: 162 (1967).

8. BETKE, K.:
Hämatologie der ersten Lebenszeit.
Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd.N. F. 9: 437 (1958).

9. BETKE, K.:
Haushalt und Regulation des Blutfarbstoffes im Kindesalter.
Arch. Kinderheilk. 159: 51 (1959).

10. BETKE, K., KLEIHAUER, E., PETER, H., POSER, G., SCHICHT, I.:
Rote Blutwerte bei gesunden Kindern aus Familien und Heimen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 25: 1197 (1964).

11. BRATTEBY, L.-E.:
Studies on erythro-kinetics in infancy.
XI. Changes in circulating red cell volume during the first five months of life.
Acta Paediatr. Scand. 57: 215 (1968).

12. BROOKS, C.C., DAVIS, J.W.:
Changes in hematology of the perinatal pig.
J. Anim. Sci. 28: 517 (1969).

13. BÜCHER, T.H., LUH, W., PETTE, D.:
Einfache und zusammengesetzte optische Tests mit Pyridinnucleotiden.
Handb. physiol.- und pathol. - chem. Analyse.
10. Auflage, Vol. VI A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New-York
p. 292 (1964).

14. CARD, R.T., WEINTRAUB, L.R.:
Metabolic abnormabilities in severe iron deficiency.
Blood 37: 725 (1971).

15. CHANUTIN, A., CURNISH, R.R.:
Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch. Biochem. 121: 96 (1967).

16. DANIELSON, D.M., NOONAN, J.J.:
Supplemental iron for the artifically reared piglet.
J. Anim. Sci. 40: 621 (1975).

17. DAVENPORT, H.W.:
The ABC of acid-base chemistry.
Univ. of Chicago Press, Chicago (1974).

18. DAWES, R.L.F., PARK, C.:
A method for determination of haemoglobin as cyanmethaemoglobin for the use in conjunction with the Coulter Counter.
J. Med. Lab. Technol. 27: 58 (1970).

19. DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M., MARTENS, R.J., FORSTER II R.E., OSKI, F.A.:
Postnatal changes in oxygen-haemoglobin affinity and erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in piglets.
Pediatr. Res. 8: 64 (1974).

20. DUHM, J.:
Experimentelle Untersuchungen über Stoffwechsel und physiologische Bedeutung von 2,3-DPG im Erythrozyten.
Habil.-Schrift, Aachen (1971).

21. DUHM, J.:
2,3-diphosphoglycerate metabolism of erythrocytes and oxygen transport function of blood.
In GERLACH, E.: Erythrocytes, thrombocytes, leucocytes. S. 149 Thieme, Stuttgart (1973).

22. DUHM, J., KIM, H.D.:
Effect of the rapid postnatal increase of 2,3-diphosphoglycerate concentration in erythrocytes on the oxygen affinity of pig blood.
In GERLACH, E.: Erythrocytes, thrombocytes, leucocytes. S. 164 Thieme, Stuttgart (1973).

23. EDELMANN, Jr. C.M., BOICHIS, H., RODRIGUEZ-SORIANO, J., STARK, H.:
The renal response of children to acute ammonium chlorid acidosis.
Pediatr. Res. 1: 452 (1967).

24. EDELMANN Jr. C.M., SPITZER, A.:
The kidney.
In SMITH, C.A., NELSON, N.M.: The physiology of the newborn infant. p. 416 Thomas C.C., Springfield (1976).

25. ENGSTRÖM, L., KARLBERG, P., ROOTH, G., TUNELL, R.:
The onset of respiration: A study of respiration and changes in blood gases and acid-base balance.
Assoc. Aid Crippled Child, New-York (1966).

26. FAIRWEATHER, L.J., WALKER, J., FLENLEY, D.C.:
2,3-diphosphoglycerate concentrations and the dissociation of oxyhaemoglobin in ventilatory failure.
Clin. Sci. Mol. Med. 47: 588 (1974).

27. FOMON, S.J., HARRIS, D.M., JENSEN, R.L.:
Acidification of the urine by infants fed human milk or whole cow s milk.
Pediatrics 23: 113 (1958).

28. FOURON, J.C., HÉBERT, F.:
The circulatory effects of hematocrit variations in normovolemic newborn lambs.
J. Pediatr. 82: 995 (1973).

29. FURUGOURI, K., ISHI, T., TOHARA, S.:
Variation in erythrocytes and blood specific gravity in the growing piglets.
Bull. Natl. Inst. Anim. Industry 16: 51 (1968).

30. FURUGOURI, K.:
Kinetics in iron metabolism in piglets.
J. Anim. Sci. 38: 1249 (1974).

31. GORDON, H.H., McNAMARA, H., BENJAMIN, H.R.:
The response of young infants to ingestion of ammonium chloride.
Pediatrics 2: 290 (1948).

32. HAIDAS, S., ZANNOS-MARIOLEA, L., MATSANIOTIS, N.:
2,3-diphosphoclycerate levels in children with iron deficiency anemia and acute leukemia.
Acta Pediatr. Scand. 65: 13 (1976).

33. HARMON, B.G., CORNELIUS, S.G., TOTSCH, J., BAKER, D.H., JENSEN, A.H.:
Oral iron dextran and iron from steel slats as hematinics for swine.
J. Anim. Sci. 39: 699 (1974).

34. HATEMI, N., McCANCE, R.A.:
Renal aspects of acid base control in the newly born. III Response to acidifying drugs.
Acta Paediatr. Scand. 50: 603 (1961).

35. JAMES, L.S., WEISBROT, I.M., PRINCE, C.E., HOLADAY, D.A., APGAR, V.:
The acid base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration.
J. Pediatr. 52: 379 (1958).

36. KLEIHAUER, E., TAUTZ, C.:
Gibt es fetales Hämoglobin beim Schwein?
I Mitteilung. Analysen des Hämoglobins.
Z. Ges. Exp. Med. 158: 219 (1972).

37. KILDEBERG, P.:
Disturbances in hydrogen ion balance occuring in premature infants. I Early types of acidosis.
Acta Paediatr. Scand. 53: 505 (1964).

38. KILDEBERG, P.:
Disturbances of hydrogen ion balance occuring in premature infants. II Late metabolic acidosis.
Acta Paediatr. Scand. 53: 517 (1964).

39. LINDERKAMP, O., ROTH, G., SENGESPEIK, C., VERSMOLD, H., RIEGEL, K.:
Blutvolumen, Serumeisen und Erythrozytenparameter von ausgetragenen, früh abgenabelten Säuglingen im ersten Lebensjahr.
Klin. Pädiatr. 186: 511 (1974).

40. LINDERKAMP, O., VERSMOLD, H.T., FENDEL, H., RIEGEL, K.P., BETKE, K.:
Association of neonatal respiratory distress with asphyxia and deficiency of red cell mass in premature infants.
Eur. J. Pediatr. 129: 167 (1978 a).

41. LINDERKAMP, O., VERSMOLD, H.T., MESSOW-ZAHN, K., MÜLLER-HOLVE, W., RIEGEL, K.P., BETKE, K.:
The effect of intra-partum and intra-uterine asphyxia on placental transfusion in premature and full-term infants.
Eur. J. Pediatr. 127: 91 (1978 b).

42. LINDERKAMP, O., BERG, D., KÖFERL, F., KRIEGEL, K., RIEGEL, K.:
Blood volume and hematocrit in various organs in newborn piglets.
Pediatr. Res. 14: (1980).

43. LINDERKAMP, O., BETKE, K., GÜNTNER, M., JAP, G.H., RIEGEL, K. P., WALSER, K.:
Blood volume in newborn piglets: Effect of time of natural cord-rupture, intra-uterine growth retardation, asphyxia, and prostaglandin induced prematurity.
Pediatr. Res. (in Druck)

44. LINARELLI, L.G.:
Newborn urinary cyclic AMP and developmental renal responsiveness to parathyroid hormon.
Pediatrics 50: 14 (1972).

45. LOVRIC, V., BEAL, P., LAMMI, A.:
Iron-deficiency anemia: Evaluation of compensatory changes.
J. Pediatr. 86: 194 (1975).

46. McCANCE, R.A., VON FINCK, M.A.:
The titratable acidity, pH, ammonia and phosphates in the urines of very young infants.
Arch. Dis. Child. 22: 200 (1947).

47. McCANCE, R.A., WIDDOWSON, E.:
The effect of colostrum on the composition and volume of the plasma of newborn piglets.
J. Physiol. 145: 547 (1959).

48. MEISELMAN, H.J.:
In vivo viscometry: Effect of hemodilution.
In: MESSMER, K., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.:
Hemodilution, theoretical basis and clinical application.
Proceedings of an international symposium held in Rottach-Egern, Tegernsee S.143 S. Karger, Basel, München, Paris, London, New-York, Sydney (1971).

49. MESSMER, K., SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P., WOLPER, K.:
Circulatory significance of hemodilution: rheological changes and implications.
Adv. Microcirc. 4: 1 (1972).

50. MILLER, E.R., ULLREY, D.E., ACKERMAN, I., SCHMIDT, D.A., HOEFER, J.A., LUECKE, R.W.:
Swine hematology from birth to maturity.
I Serum proteins.
J. Anim. Sci. 20: 31 (1961).

51. MOORE, A., ANSELL, C., BARRIE, H.:
Metabolic acidosis and infant feeding.
Br. Med. J. 1: 129 (1977).

52. NORTON, P.M., KUNZ, H., PRATT, E.L.:
Electrophoretic analysis of serum proteins in premature infants.
Pediatrics 10: 527 (1952).

53. NOVY, M.J., HOVERSLAND, A.S., DHINDSA, D.S., METCALFE, J.:
Blood oxygen affinity and hemoglobin type in adult, newborn, and fetal pigs.
Respir. Physiol. 19: 1 (1973).

54. OSKI, F.A., GOTTLIEB, A.J., MILLER, W.W., DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.:
The effects of deoxygenation of adult and fetal hemoglobin on the synthesis of red cell, 2,3-diphosphoglycerate and its in vivo consequences.
J. Clin. Invest. 49: 400 (1970).

55. OSKI, F.A.:
Designation of anemia on a functional basis.
J. Pediatr. 83: 353 (1973).

56. OSKI, F.:
The role of red cell 2,3-DPG and oxygen delivery to tissues.
In: JEPSON, FRANKL: Hematological complications in cardiac practice. S. 77
W.B. Saunders. London, Philadelphia, Toronto (1975).

57. PERK, K., FREI, Y.F., HERZ, A.:
Osmotic fragility of red blood cells of young and mature domestic and laboratory animals.
Am. J. Vet. Res. 25: 1241 (1964).

58. PINCUS, J.B., GITTLEMAN, J.F., SCHMERZLER, E., BRUNETTI, N.:
Protein levels in serum of premature infants fed diet varying in protein concentrations.
Pediatrics 30: 622 (1962).

59. POWNALL, R., DALTON, G.:
Blood and plasma volumes of neonatal pigs expressed relative to bodyweight and total body water.
Br. Vet. J. 129: 583 (1973).

60. RAIHÄ, C.E.:
Über einige Neugeborenenprobleme. (Vorläufige Mitteilungen).
Acta Paediatr. Scand. 28: 390 (1941).

61. RAMIREZ, C.G., MILLER, E.R., ULLREY, D.E., HOEFER, J.A.:
Swine hematology from birth to maturity. III Blood volume of the nursing pig.
J. Anim. Sci. 22: 1068 (1963).

62. RANDALL, G.C.B.:
pH values and blood gas tensions in the normal piglet during the first hours of life.
Biol. Neonate 20: 68 (1972).

63. REARDON, H.S., GRAHAM, B.D., WILSON, J.L., BAUMANN, M.L., TSAO, U., MURAYAMA, M.:
Studies of acid base equilibrium in premature infants.
Pediatrics 6: 753 (1950).

64. RIEGEL, K.:
Über die Gastransportfunktion des Blutes im Kindesalter.
Habil.-Schrift, Tübingen (1962).

65. RIEGEL, K.:
Respiratorische Störungen.
In: HICKL, E.-J., RIEGEL, K.:
Angewandte Perinatologie S. 315
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1974).

66. RIEGEL, K.P., VERSMOLD, H.T.:
Respiratory gas transport
Characteristics of blood and hemoglobin.
In: STAVE, U.: Perinatal Physiology S. 241
Plenum Medical Book Company, New-York, London (1978).

67. ROTH, G.:
Die postnatalen Änderungen von Hämoglobinkonzentration, Blutvolumen und 2,3-DPG in Erythrozyten bei normalen und anpassungsgestörten Ferkeln.
Inaugural - Dissertation
München (1976).

68. SCHALM, O.W., JAIN, N.C., CARROLL, E.J.:
Veterinary Hematology.
Lea & Febiger, Philadelphia (1975).

69. SMITH, C.A., PHILLIPS, K., ROTH, R.:
Effects and fate of human serum albumin administered intravenously and orally to premature infants.
J. Clin. Invest. 29: 527 (1950).

70. SENGESPEICK, H.C.:
Blutviskosität bei Eisenmangel.
Inaugural - Dissertation
München (1979).

71. SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVEKORN, W.P.,
MESSMER, K.:
Hemodynamic and rheological changes induced
by hemodilution with colloids.
In: MESSMER, K., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.:
Hemodilution, theoretical basis and clinical
application.
Proceedings of an international symposium
held in Rottach-Egern, Tegernsee S.184
S. Karger, Basel, München, Paris, London,
New-York, Sydney (1971).

72. SVENINGSEN, N.W., LINDQUIST, B.:
Postnatal development of renal hydrogen
ion excretion capacity in relation to age
and protein intake.
Acta Paediatr. Scand. 63: 721 (1974).

73. TUDVAD, F., McNAMARA, H., GARNETT, H.L.:
Renal response of premature infants to
administration of bicarbonate and potassium.
Pediatrics 13: 4 (1954).

74. VAN VLEET, J.F., MEYER, K.B., OLANDER, H.J.,
RUTH, G.R.:
Efficacy and safety of Selenium-Vitamin E
injections in newborn pigs to prevent
subclinical deficiency in growing swine.
Am. J. Vet. Res. 36: 387 (1975).

75. de VERDIER, C.-H., GARBY, L.:
Low binding of 2,3-diphosphoglycerate to hemoglobin F. A contribution to the knowledge of the binding site and an explanation for the high oxygen affinity of foetal blood.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23: 149 (1969).

76. VERSMOLD, H., SEIFERT, G., RIEGEL, K.:
Blood oxygen affinity in infancy: The interaction of fetal and adult hemoglobin, oxygen capacity, and red cell hydrogen ion and 2,3-diphosphoglycerate concentration.
Respir. Physiol. 18: 14 (1973).

77. WADDILL, D.G., ULLREY, D.E., MILLER, E.R., SPRAGUE, J.I., ALEXANDER, E.A., HOEFER, J.A.:
Blood cell population and serum protein concentrations in the fetal pig.
J. Anim. Sci. 21: 583 (1962).

78. WALSER, K., SCHWARZ, V.:
Untersuchungen zur mutterlosen Ferkelaufzucht mit Fruminal komplett.
2. Mitteilung: Das rote Blutbild der Ferkel.
Tierärztliche Umschau 24: 431 (1969).

79. WILHELM, U.:
Untersuchungen über Blutgasverhältnisse und Säure-Basen-Haushalt bei neugeborenen Ferkeln unter besonderer Berücksichtigung der Geburtsdauer.
Inaugural - Dissertation.
München (1975).

80. WINTROBE, M.M.:
Clinical Hematology.
Lea & Febiger 6th Edition,
Philadelphia (1967).

81. WITHROW, G., BELL, M.C.:
Erythrocyte life span estimations in growing sheep and swine using 75-Se.
Anim. Sci. 27: 240 (1968).

82. YABIKI, T., KASHIWASAKI, M., NAMIOKA, S.:
Quantitative analysis of three classes of immunoglobulins in serum of newborn pigs and milk of sows.
Am. J. Vet. Res. 35: 1483 (1974).

83. YAO, A.C., MOINIAN, M., LIND, J.:
Distribution of blood between infant and placenta after birth.
Lancet 2: 871 (1969 a).

84. YAO, A.C., LIND, J., TIISALA, R., MICHELSSON, K.:
Placental transfusion in the premature infant with observation on clinical course and outcome.
Acta Paediatr. Scand. 58: 561 (1969 b).

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. Linderkamp danke ich für die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.
Herrn Prof. Walser (Gynäkologische Tierklinik) und Herrn Prof. Versmold danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in Ihren Laboren und die stets gewährte freundliche Unterstützung.
Fräulein Monika Güntner danke ich herzlich für die Mithilfe bei den experimentellen Untersuchungen, insbesondere bei der Messung des Blutvolumens.

Lebenslauf

Name:	Ingrid Brünstler
Geburtstag:	27. September 1952 in München
Eltern:	Alfons Brünstler Wilhelmine Brünstler, geb. Lichtinger
Schulen:	Volksschule von 1958 - 1965 Realschule von 1965 - 1969 Übergangsjahr von 1969 - 1970 Sophie-Scholl-Gymnasium von 1970 - 1973 Reifeprüfung im Juni 1973
Studium:	Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München vom November 1973 - Mai 1980
Staatsexamen:	Ärztliche Vorprüfung 1975 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1976 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1979 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1980
Praktisches Jahr :	Erstes Trimester in der Universitäts-kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital Zweites Trimester in der Medizinischen Klinik Innenstadt, Ziemssenstraße Drittes Trimester in der Chirurgischen Poliklinik, Pettenkoferstraße